Kokkuvõte trükitud Tartu Ülikooli arstiteaduskonna koosoleku otsuse põhjal 19. IV. 1926.
Dekaan: Prof. K. Konik.



Tartu Ülikooli Bakterioloogia Kabinetist
Juhataja: Prof. Dr. med. K. Schlossmann ja
Tartu Ülikooli Teaduskonna Haavakliinikust
Juhataja: Prof. Dr. med. K. Konik.

Eksperimentaalne soolte-okklusioon.

Muutused siseorganites ja immuniseerimise katsed.

Die experimentelle Darm-okklusion.

Veränderungen in den inneren Organen und Immunisierungsversuche.
(Auszug).

Väitekiri esitatud Tartu Ülikooli arstiteaduskonnale doctor medicinae astme omandamiseks.

BERNHARD JÜRGENS,
Tartu Ülikooli teaduskonna haavakliiniku assistent.

Opponendid: Prof. K. Schlossmann,
prof. K. Konik,
prof. A Ucke.

Tartu,
aprill, 1926.

Kokkuvõte trükitud Tartu Ülikooli arstiteaduskonna koosoleku otsuse põhjal 19. IV. 1926.
Dekaan: Prof. K. Konik.

Tartu Ülikooli Bakterioloogia Kabinetist
Juhataja: Prof. Dr. med. K. Schlossmann ja
Tartu Ülikooli Teaduskonna Haavakliinikust
Juhataja: Prof. Dr. med. K. Konik.

Eksperimentaalne soolte-okklusioon.

Muutused siseorganites ja immuniseerimise katsed.

Die experimentelle Darm-okklusion.

Veränderungen in den inneren Organen und Immunisierungsversuche.

(Auszug).

Väitekiri esitatud Tartu Ülikooli arstiteaduskonnale doctor medicinae astme omandamiseks.

BERNHARD JÜRGENS,
Tartu Ülikooli teaduskonna haavakliiniku assistent.

Opponendid: Prof. K. Schlossmann,
prof. K. Konik,
prof. A. Ucke.

Tartu,
aprill, 1926.

A.-S. „Varrak'u" trükk, Tartus.

Aus der angeführten Literaturübersicht ergibt sich, dass die Frage über die Todesursache beim Darmverschluss bisher noch nicht völlig geklärt ist. Obgleich die meisten Autoren die Intoxikationstheorie vertreten, erkennen doch andere die Reflextheorie an. Aus der Literatur ergibt sich ferner, dass die Veränderungen in den parenchymatösen Organen beim Darmverschluss noch zu wenig Beachtung gefunden haben. Desgleichen sind wenig Versuche auf dem Gebiet der Immunisierung gegen Ileustoxin gemacht worden, wenngleich in neuester Zeit Schönbauer näher auf diese Frage eingegangen ist.

Demzufolge ergaben sich für die nachstehende Arbeit folgende Richtlinien: 1) den Krankheitsverlauf beim experimentell erzeugten Ileus zu verfolgen und die Wirkung des Ileustoxins zu klären, wodurch die vorher angestellten Versuche nachgeprüft würden; 2) die Veränderungen an den inneren Organen zu eruieren und die einzelnen Organe histologisch zu untersuchen; 3) experimentell festzustellen, ob die Immunisierung gegen Ileustoxin möglich ist und im positiven Fall Immunserum herzustellen, womit eine spezifische Behandlung beim Darmverschluss ermöglicht würde. — In einzelnen Fällen gelangte ausserdem das Blut und die Peritonealflüssigkeit zur Untersuchung.

Im Ganzen handelt es sich um 117 Versuche, an einem Material von 102 Kaninchen, 5 Hunden und weissen Mäusen.

Bei 17 Tieren wurde Darmverschluss an einzelnen Stellen des Darmes erzeugt. Das Duodenum wurde mit dickem Seidenfaden etwa 30 cm. unterhalb des Pylorus, das Ileum etwa 6 cm. von der Bauhin'schen Klappe und der Dickdarm in einer Entfernung von etwa 6—8 cm. vom Anus unterbunden. Die Kaninchen verendeten beim Duodenalverschluss innerhalb 24 Stunden, beim Unterbinden des Ileum lebten sie 3—4 Tage, und bei Dickdarmverschluss war die Lebensdauer 5—10 Tage. Die Hunde lebten etwas länger als die Kaninchen. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Versuchen Roger, Garnier und derjenigen anderer Autoren.

Den an Darmokklusion eingegangenen Tieren wurde gleich nach dem Tode der okkludierte Darmabschnitt mitsamt seinem Inhalt ent-

nommen. Darm und Darminhalt wurden fein verrieben, mit einem gleichen Quantum sterilisierten, destillierten Wassers versetzt und bei Zimmertemperatur 24 Stunden stehen gelassen. Des ferneren kam das Gemisch auf eine 1/2 Stunde in ein Wasserbad von 60^0 Wärme, wurde durch Marli geseiht und durch Filtrierpapier filtriert. Vom erhaltenen Filtrat — dem wasserextrahierten Toxin — wurde ein bestimmter Teil mit dem 5-fachen Volum 96^0 Alkohols versetzt und die Ausfällung durch Zentrifugieren abgesetzt. Das Zentrifugat wurde nach Abdunstung des Alkohols in einem Volum destillierten Wassers gelöst, welches dem Volum des zur Ausfällung genommenen Filtrats entsprach.

Die Toxine wurden auf ihre Keimfreiheit bakteriologisch geprüft und den Kaninchen und Hunden intravenös injiziert.

Aus den Versuchen ergab sich, dass das Duodenaltoxin am wirksamsten ist : 0,8 ccm. Duodenaltoxin pro Klg. Körpergewicht wirkte im Laufe von 6—10 Stunden tödlich. Das aus dem ganzen okkludierten Dünndarm gewonnene Toxin, injiziert in einer Menge von 1,56 ccm. pro Klg. Körpergewicht, führte den Tod herbei, jedoch nicht immer. Noch schwächere Wirkung hatte das aus dem Dickdarm gewonnene Toxin, hier wirkte nicht einmal 2,35 ccm. pro Klg. Körpergewicht tödlich. Ungefähr zu denselben Ergebnissen gelangten auch Garnier, Stone, Whipple, Roger u. a. Bei längerem Stehen verlor das Toxin an seiner Wirksamkeit. Bei Toxininjektionen konnte man folgende Symptome, auf die bereits Ellis, Whipple, Roger u. a. hinweisen, beobachten: Benommenheit, Fressunlust, bei Hunden Erbrechen, Diarrhoe, zum Schluss Asthenie und durch Herzstillstand bedingter Tod. Kurz vor dem Tode sich einstellende Krämpfe wurden hier bei einem Falle beobachtet, und zwar nach Injektion einer recht grossen Toxindosis, die aus dem Dünndarm eines Ileuskranken gewonnen wurde.

Die nach Enterotoxininjektion und an Darmverschluss eingegangenen Tiere zeigten bei der Sektion gleichartige Befunde: Kongestion in den mesenterialen Blutgefässen, Blutergüsse in der Darmschleimhaut, Hyperämie in den parenchymatösen Organen, — Zustände, die von Ellis, Charrin, Kirstein u. a. in ähnlicher Weise beobachtet worden sind. Der Urin enthielt Eiweiss und Indikan, die gewöhnlich auch bei Darmverschluss gefunden werden. Bei Darmverschluss war im Blut das antitryptische Ferment deutlich vermehrt, was auch bei wiederholter Enterotoxininjektion gefunden werden konnte. Qualitativ und quantitativ war kein Unterschied zwischen wasserextrahiertem und

durch Alkohol ausgefälltem Toxin zu finden, woraus sich schliessen lässt, dass die Intoxikation durch Eiweisstoffe und ihre Zerfallprodukte hervorgerufen wird.

In der Voraussetzung, dass es sich um eine Intoxikation bei Darmverschluss handelt, wurden Versuche sowohl auf aktive und passive Immunisierung gegen Ileustoxin, wie auch auf Neutralisation des Enterotoxins in vitro angestellt. Im Ganzen waren es 48 serienweise angeordnete Versuche (incl. Kontrollversuche).

Zur Immunisierung wurde Duodenaltoxin verwandt, welches sich als wirksamstes Toxin erwiesen hatte. Den Kaninchen wurde in die Aurikularvene oder subkutan wiederholt Toxin injiziert, anfänglich kleine Dosen, später grössere, welche die Kontrolltiere töteten. Der erreichte Immunitätsgrad der aktiven Immunisierung wurde geprüft, indem nach 6 - 12 Tagen nach der letzten Injektion bei den Tieren Darmverschluss erzeugt und ihre Lebensdauer festgestellt wurde. Diese Versuche wurden an 8 Kaninchen angestellt. Es ergab sich, dass Kaninchen, welchen nur einmal Toxin injiziert wurde, 30 - 36 Stunden nach dem ausgeführten Darmverschluss lebten; nach wiederholter Injektion lebten die Tiere bis zu 46 Stunden. Die Kontrolltiere starben im Laufe von 20—24 Stunden.

Von 6 mit Duodenaltoxin immunisierten Kaninchen wurde Blutserum entnommen, welches deutliche Vermehrung des antitryptischen Ferments zeigte. Dieses wurde zur passiven Immunisierung beim Darmverschluss verwandt.

Versuche mit passiver Immunisierung wurden in drei Serien, im Ganzen an 15 Kaninchen vorgenommen.

Bei Versuchen der 1. Serie wurde bei drei Kaninchen ein Darmverschluss am Ende des Ileum gesetzt, der nach 24 Stunden behoben wurde; zwei von den Versuchstieren wurden mit I. S. (Immunserum) behandelt, eines mit N. S. (Normalserum); es ergab sich, dass die mit I. S. behandelten Tiere sich früher erholten. Bei den Versuchen der 2. Serie gelangte bei sechs Kaninchen das Duodenum zur Unterbindung; 5 von diesen erhielten wiederholt I. S. injiziert, eins — N. S. Die Kaninchen, welchen 3,5—4,2 ccm. I. S. pro Klg. Körpergewicht injiziert worden war, lebten 28—34½ Stunden, das mit N. S. behandelte Tier (es erhielt 4,3 ccm. N. S. pro Klg. Körpergewicht injiziert) verendete nach 18 Stunden.

In den Versuchen der 3. Serie wurde bei 6 aus einer Familie stammenden, 4 Monate alten Kaninchen Duodenalverschluss erzeugt;

4 von diesen erhielten wiederholt I. S. injiziert, eins — N. S., und eins blieb ohne jegliche Behandlung. Das letzte Versuchstier starb nach $17^1/_2$ Stunden. Offenbar vertragen junge Kaninchen einen Darmverschluss schlechter. Das mit N. S. behandelte Tier starb 20 Stunden nach der Operation. Die Tiere, welchen 7,4—9,0 ccm. I. S. pro Klg. Körpergewicht injiziert wurde, lebten 32—35 St. Hieraus ergibt sich, dass die Lebensdauer der Kaninchen mit Darmverschluss durch Einbringen grösserer Mengen von I. S. erheblich verlängert werden kann.

Eine weitere Versuchsreihe (hierzu diente ein Material von 10 Kaninchen) stellte sich zur Aufgabe, die Frage nach der Neutralisation des Enterotoxins durch das I. S. in vitro zu eruieren. Es erwies sich, dass das I. S. in gewissem Ausmasse auf das Enterotoxin neutralisierend wirkt.

Die Organe (Leber, Niere u. Herz) der an Darmverschluss oder Enterotoxininjektion gestorbenen Tiere gelangten baldmöglichst zwecks Feststellung einer eventuellen Fettentartung zur Untersuchung; geachtet wurde ferner auf den Glykogengehalt der Leberzellen, wie auch der allgemeinen Zellstruktur und dem Zustande der Kapillaren besondere Aufmerksamkeit zugewandt wurde. Fettnachweis geschah an den Gefrierschnitten mit Scharlachrot und Haematoxylin, das Glykogen wurde durch die Best'sche Methode dargestellt, ausserdem kam die gewöhnliche Haematoxylin-Eosin und v. Gieson'sche Methode zur Anwendung.

Die mikroskopischen Präparate stammten von 57 Kaninchen, 3 normale Tiere lieferten das Material zu Kontrollpräparaten.

Die Organe der an Duodenalverschluss verendeten Versuchstiere wurden in 26, bei Ileumverschluss in 4 und bei Dickdarmverschluss in 3 Fällen untersucht. Hierbei fehlte das Glykogen in der Leber fast völlig, nur ausnahmsweise liess es sich in geringen Mengen, meist in der Nähe der Zentralvenen gelegenen Zellen nachweisen. In einem Fall fand sich das Glykogen allerdings etwas reichlicher in den die Zentralvene umgebenden Zellen der Leber und Kapillaren. Es handelte sich um einen Hund, bei dem der erste Ileumverschluss nach 5 Tagen sich gelöst hatte und der daraufhin aufs neue vorgenommene zum Exitus führte.

Einer ähnlichen Reduktion unterlagen auch die Fettsubstanzen der Leber an Duodenalverschluss eingegangener Tiere, während in der Herzmuskulatur und den Nieren Fett in wechselnden Mengen, allerdings in zum normalen deutlich verminderten Quantität nachweisbar war.

Bei Dickdarm- und teilweise bei Ileumverschluss zeigten sich die Leber, Nieren und die Herzmuskulatur bedeutend fettig degeneriert.

Das Lebergewebe war beim Duodenalverschluss meist hyperämisch, bei Dickdarmverschluss war deutliche Leberschwellung vorhanden.

Die Organe an Enterotoxininjektion gestorbener Tiere wurden in 15 Fällen untersucht. 13 Tiere starben nach einmaliger, 2 nach zweimaliger Injektion. Auch hier war das Glykogen aus der Leber fast vollständig geschwunden. In zwei Fällen fand es sich jedoch in reichlicheren Mengen vor; der Tod scheint in diesen beiden Fällen aber nicht infolge einer Intoxikation, sondern aus anderen Gründen eingetreten zu sein. Hierauf wiesen Blutergüsse im Bereiche der linken Niere und Nebenniere, welche sich bei den anderen Sektionen nicht fanden. Vielleicht, dass die besondere Todesursache in diesen Fällen das abweichende Verhalten des Leberglykogens zu erklären vermag.

Auch die Fettsubstanzen zeigten einen ähnlichen Schwund, wie beim Duodenalverschluss. Sie liessen sich in Herzmuskulatur, Nieren und Leberzellen nicht nachweisen. In den letztgenannten Organen (Leber, Niere) fanden sich die Kapillaren strotzend mit Blut gefüllt.

Bei nach zweimaliger Duodenaltoxininjektion verendeten Kaninchen fanden sich in der Leber nekrotische Herde. Derselbe Befund ergab sich bei einem mit Duodenaltoxin vorbehandelten und hiernach getöteten Tiere. Keine nennenswerten Veränderungen der Organe zeigten die Versuchstiere (5), welche nach Immunisierung getöten wurden.

Was die Ursache des Glykogenschwundes bei Darmverschluss anbetrifft, so wird derselbe aller Wahrscheinlichkeit nach durch die Ileustoxinwirkung, wobei Fermente eine bedeutende Rolle spielen dürften, hervorgerufen. Der Fettschwund in den Organen bei Duodenalverschluss, und das Auftreten von Fettentartung bei Dickdarmverschluss ist wahrscheinlich der Wirkung verschiedener Toxine zuzuschreiben.

Auf Grund seiner Untersuchungen kommt Autor zum Schluss, dass es sich beim Darmverschluss um eine Intoxikation handelt. Beweisend hierfür sind nicht nur die Symptome, die makro- und mikroskopischen Veränderungen an den einzelnen Organen, sondern insbesondere auch der Umstand, dass dieselben bei an Darmverschluss und Enterotoxininjektion verendeten Tieren weitgehendst entsprechen.

Schlussfolgerungen.

1. Beim experimentellen Darmverschluss sind die Krankheitserscheinungen umso stürmischer und die Tiere erliegen umso früher, je höher der Verschluss im Darm sich befindet.
2. Bei infolge von Darmverschluss verendeten Tieren findet man bedeutende Veränderungen im Darm, dagegen sind in den parenchymatösen Organen — Leber, Niere und Milz — ausser einer Hyperämie, makroskopisch oft keine besonderen Veränderungen nachweisbar.
3. In der Darmwand und im Inhalt des okkludierten Darmes sind toxische Substanzen vorhanden, welche bei Injektion auf Versuchstiere eine tödliche Wirkung ausüben. Am giftigsten ist das Duodenaltoxin; das beim Verschluss des ganzen Dünndarmes gewonnene Toxin wirkt ungefähr zweimal schwächer; eine noch schwächere Wirkung zeigt aus dem okkludierten Dickdarm erhaltenes Toxin.
4. Das Enterotoxin verliert beim Stehen merklich an seiner Wirksamkeit.
5. Die nach Enterotoxininjektion bei den Versuchstieren auftretenden Krankheitserscheinungen entsprechen denjenigen des Darmverschlusses.
6. Die inneren Organe nach Enterotoxininjektion verendeter Tiere weisen analoge Veränderungen auf, wie sie an den Organen an Darmverschluss eingegangener Tiere erhoben werden.
7. Nach Injektion von Duodenaltoxin finden sich im Urin der Versuchstiere Eiweiss und Indikan in analoger Weise, wie bei der Duodenalokklusion.
8. Der bei Darmverschluss sich findenden Peritonealflüssigkeit eignen entweder — wie es sich an Versuchstieren zeigen lässt — toxische Eigenschaften, oder dieselbe kann sich als ungiftig erweisen.
9. Im Blute Ileuskranker ist eine Vermehrung des antitryptischen Fermentes nachweisbar. Dasselbe findet man bei Tieren, welchen wiederholt Duodenaltoxin injiziert worden ist.

10. In der Leber an Darmverschluss verendeter Tiere ist das Glykogen fast völlig verschwunden.
11. Ebenso schwindet das Glykogen aus der Leber infolge von Enterotoxininjektion.
12. Der bei Darmverschluss in der Leber statthabende Glykogenschwund ist wahrscheinlich auf die Wirkung des Enterotoxins zurückzuführen, wobei Fermente eine bedeutende Rolle spielen.
13. Bei Dickdarmverschluss kommt es in der Leber, in den Nieren und im Herzmuskel zu fettiger Degeneration, was teilweise in geringerem Grade auch bei Ileumverschluss zu beobachten ist.
14. Beim experimentellen Duodenalverschluss schwinden aus der Leber, zum Teil aus den Nieren und aus dem Herzmuskel die sich normalerweise vorfindenden Fettsubstanzen. In analoger Weise schwindet das Fett aus der Leber, aus den Nieren und dem Herzmuskel infolge von Duodenaltoxininjektion.
15. Die Leber und Nieren infolge einmaliger Duodenaltoxininjektion, oder an Duodenalverschluss verendeter Tiere können bedeutende Hyperämie aufweisen. Bei an Dickdarmverschluss gestorbenen Tieren ist Leberschwellung nachweisbar.
16. In der Leber an wiederholter Duodenaltoxininjektion zugrundegegangener Tiere finden sich nekrotische Herde.
17. Die bei Dünn- und Dickdarmverschluss entstehenden Toxine sind in ihrer Wirkungsweise verschieden, wie aus den Resultaten histologischer Untersuchungen an den einzelnen Organen erhellt.
18. Durch wiederholte Duodenaltoxininjektion ist eine aktive Immunisierung gegen Ileustoxin möglich.
19. Das Blutserum der durch wiederholte Duodenaltoxininjektion immunisierten Versuchstiere hat eine neutralisierende Wirkung auf das Enterotoxin in vitro.
20. Mit Hilfe des Blutserums der durch Duodenaltoxin immunisierten Tiere ist eine passive Immunisierung bei Darmverschluss zu erzielen.

Juhtlaused.

1. Surm soolte-okklusiooni korral on tingitud autointoksikatsioonist.
2. Duodenaalokklusiooni korral on intoksikatsiooni tekitajateks valkolluste lagunemisproduktid ja fermendid, kuna jämesoole-okklusiooni puhul seda osa etendavad ka soolte mikroobide toksiinid.
3. Muutused maksas, neerudes ja südamelihastikus soolte-okklusiooni korral on mõnikord sedavõrd suured, et nende organite insuffitsients võiks põhjustada surma; suuremalt jaolt on aga otsekoheseks surma põhjuseks soolte-okklusiooni puhul elutähtsate tsentrite vigastus enterotoksiinide toimel.
4. Aktiivne ja passiivne immuniseerimine ileustoksiini vastu on võimalik. Praktiliste tagajärgede saavutamiseks on tarvilikud edaspidised katsed sellel alal.
5. Noorte loomade maks sisaldab glükogeeni keskmiselt rohkem kui täiskasvanute oma.
6. Näo furunklite ravimisel võib edukalt tarvitada normaalseerumit, süstides seda põletiku piirdeosas olevasse koesse.
7. Rivanool annab infitseeritud haavade ja mädanikkude ravimisel häid tagajärgi ja on väärt, et seda laiemalt tarvitusele võetaks.
